SINTESIS DE MEVALONATO Y ESCUALENO

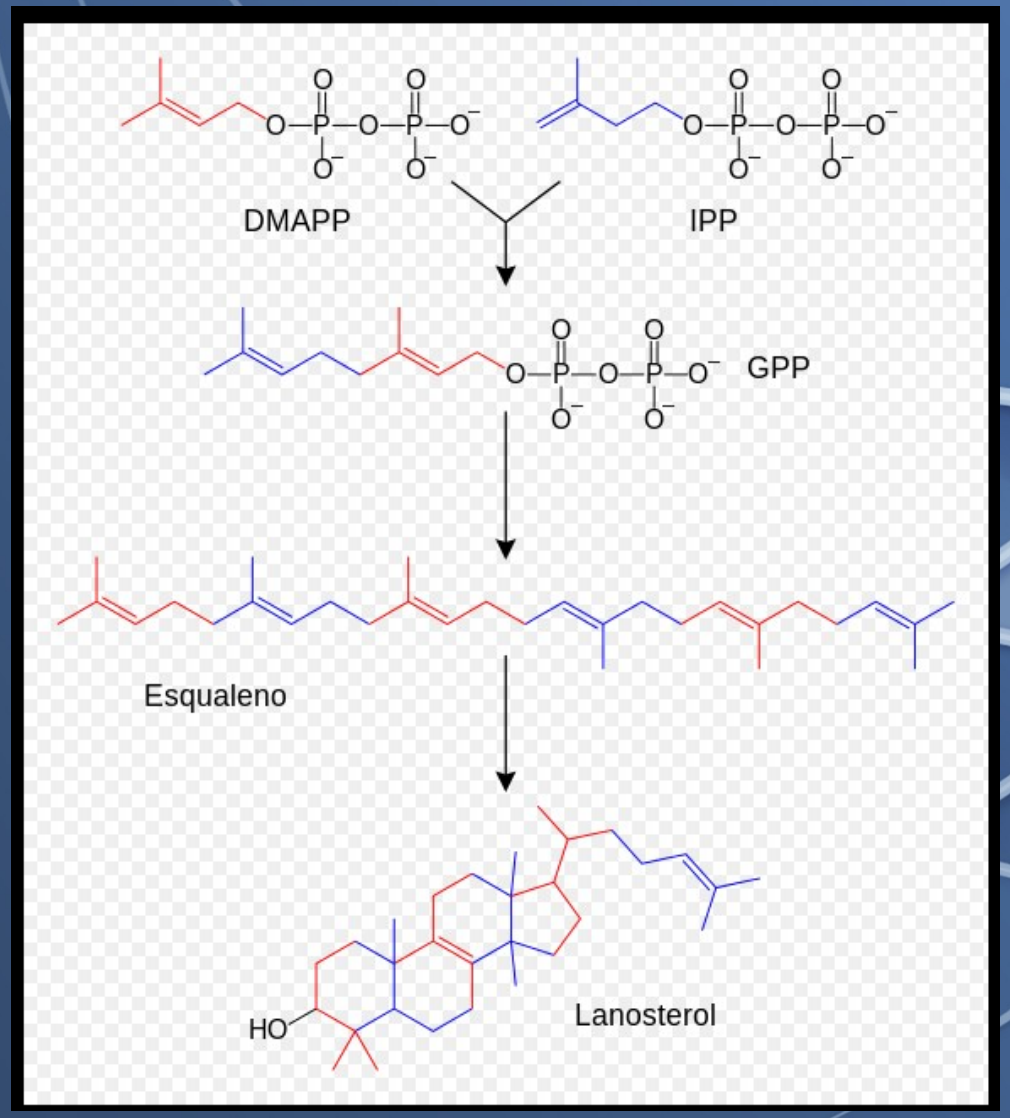
DRA. LILIANA MONCAYO JACOME

Escualeno

- El escualeno es un compuesto orgánico natural obtenido originalmente con propósitos comerciales a partir del aceite de hígado de tiburón; no obstante, también existen fuentes vegetales como el salvado de arroz, el germen del trigo, y las aceitunas.
- Todos los organismos complejos producen escualeno, incluido los humanos. El escualeno es un hidrocarburo y un terpeno.
- El escualeno es utilizado por los actuales condrictios (tiburones y rayas) para conseguir flotabilidad porque es menos denso que el agua de mar (0,88 g/cm^3), ya que carecen de vejiga natatoria, presente en la mayoría de los peces óseos. Lo almacenan en el hígado que puede llegar a ocupar una cuarta parte del cuerpo del animal.

Biosíntesis

- **La síntesis de escualeno comienza cuando el mevalonato recibe dos fosfatos, cada uno de ATP diferente, y queda en forma de mevalonato-5-pirofosfato; luego recibe un tercer fosfato sobre el otro radical alcohol y queda en forma de mevalonato-3-fosfato-5-pirofosfato.**
- **A continuación se separa el fosfato del carbono 3 y una molécula de dióxido de carbono. Queda una estructura de cuatro carbonos, un enlace doble y un grupo metilo denominado isopentilpirofosfato (IPP). Este paso lo efectúa una descarboxilasa; el isopentilpirofosfato se encuentra en equilibrio con el 3-3-dimetilalilpirofosfato (DMAPP), que es el compuesto anterior con diferente colocación del enlace doble.**
- **La unión de dos de estas unidades (DMAPP + IPP) origina una cadena de ocho carbonos con dos grupos metilo, dos enlaces dobles y un radical pirofosfato llamada geranilpirofosfato (GPP). Esto se lleva a cabo por la acción de una transferasa, quedando libre un pirofosfato. Por acción de la transferasa, se agrega otra unidad de isopentilpirofosfato, quedando farnesilpirofosfato, que tiene una cadena de 12 carbonos con tres grupos metilo, tres enlaces dobles y en uno de sus extremos el radical pirofosfato.**
- **Dos moléculas de farnesilpirofosfato, por acción de la sintetasa del escualeno, pierden los grupos pirofosfato y, uniéndose por los extremos donde existen los pirofosfatos, se forma el escualeno. Consiste en una cadena de 24 carbonos con seis grupos metilo y 6 enlaces dobles.**
- **El escualeno es ciclado por la lanosterol ciclasa para formar lanosterol, que es precursor del colesterol.**



Síntesis de escualeno y lanosterol

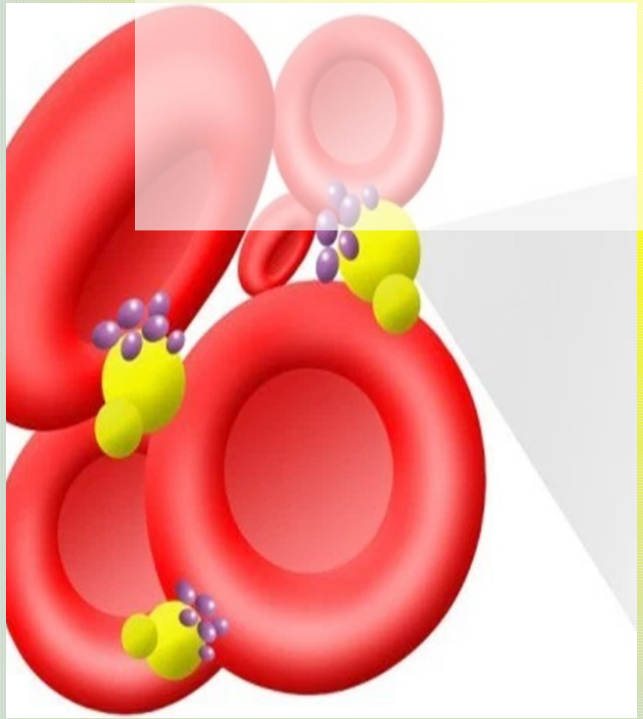
Uso como adyuvante en vacunas

- Los adyuvantes inmunitarios son los que estimulan el sistema inmune y aumentan la respuesta inmunitaria cuando se administran conjuntamente con una vacuna.
- El escualeno es una de las sustancias que puede utilizarse como adyuvante y se emplea en algunos tipos de vacunas contra la gripe y el paludismo.

Controversia:

- Se ha intentado asociar el uso de escualeno con un grupo de padecimientos que han presentado algunos ex-combatientes de la Guerra del Golfo, basándose en la suposición de que en 1991 se les administró a estos militares una vacuna contra el carbunco que contenía escualeno.
- Sin embargo investigaciones posteriores no han confirmado esta suposición, determinándose que la vacuna contra el carbunco administrada a los militares de las fuerzas armadas de los Estados Unidos de América en 1991 no contenía escualeno como adyuvante.

Hipercolesterolemia (Alteraciones del colesterol y otras grasas)

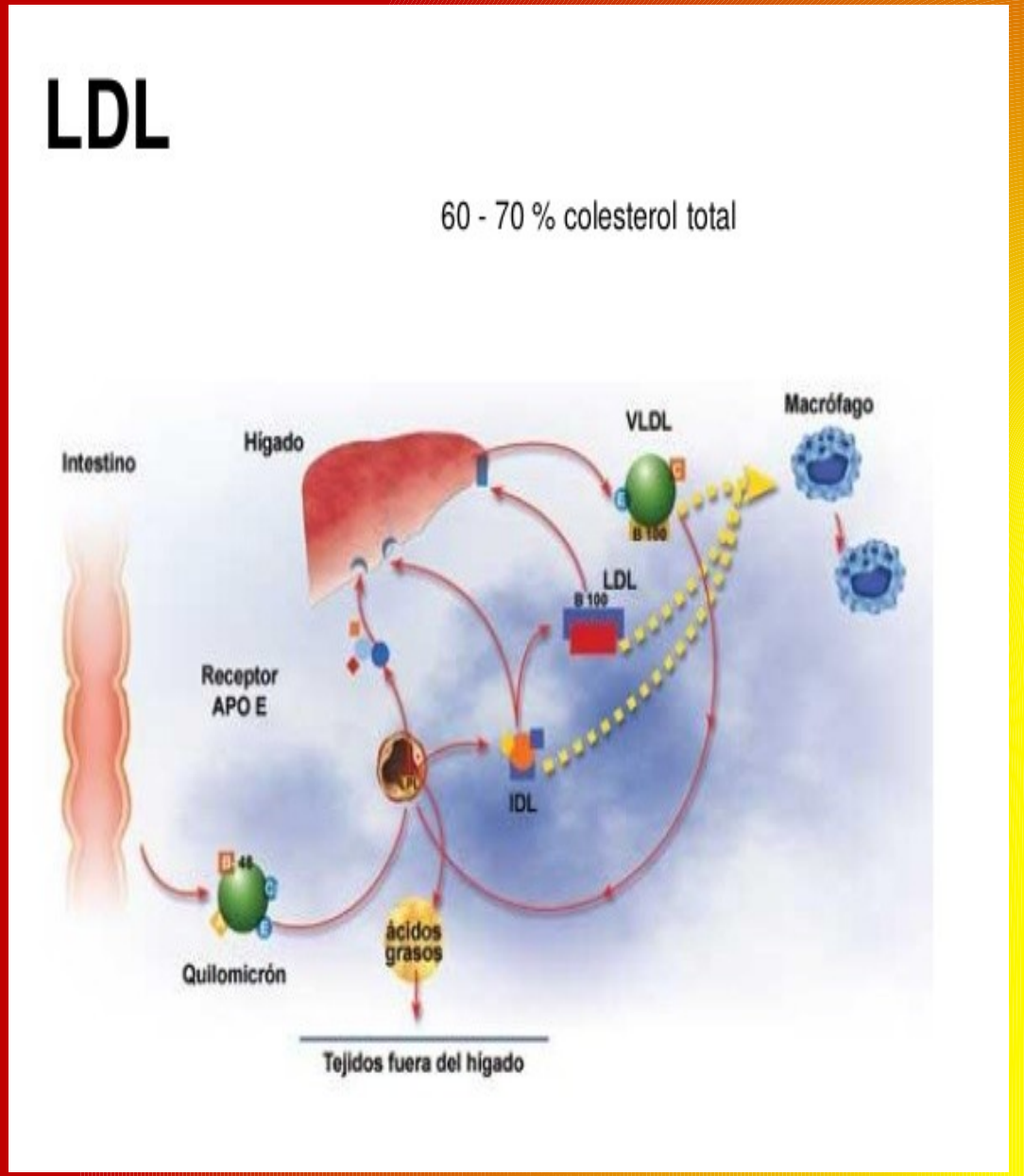


y otras grasas)

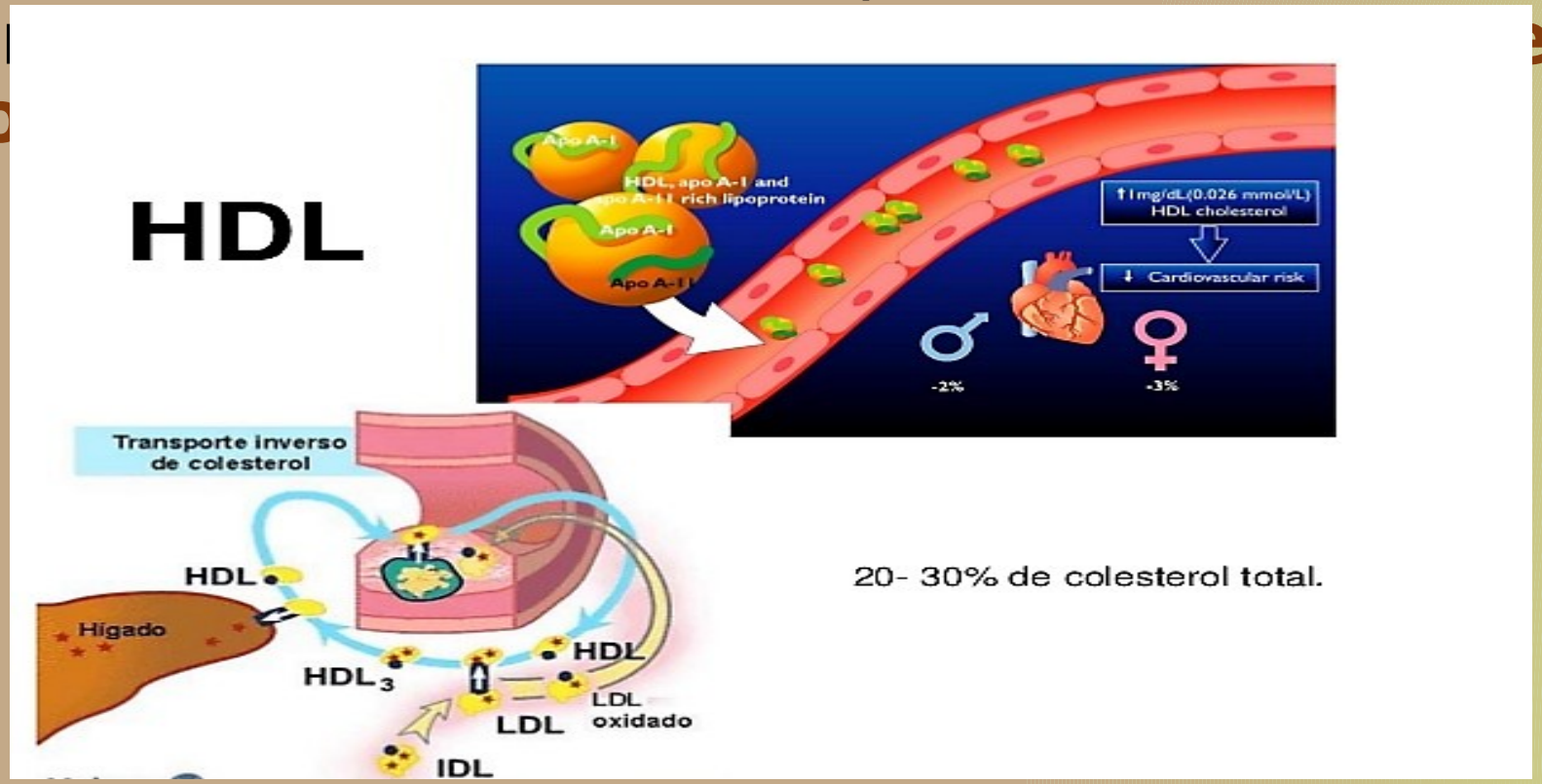
- **Las grasas forman parte importante de nuestra alimentación.**
- **La mayoría de grasas que ingerimos con la alimentación son los llamados triglicéridos y, en menor cuantía, el colesterol y los fosfolípidos.**
- **Todas estas grasas se van a absorber en el intestino delgado y se van a utilizar después para formar las membranas de todas las células de nuestro cuerpo (colesterol y fosfolípidos), fabricar hormonas y bilis (colesterol), servir de combustible en nuestro tejido adiposo y en nuestro músculo (triglicéridos), y activar la coagulación de la sangre (fosfolípidos).**

- **Además de su origen en los alimentos que ingerimos, las grasas de nuestro organismo se producen también en el hígado (colesterol y triglicéridos); ello ocurre cuando no estamos comiendo o en situaciones de ayuno prolongado.**
- **Sin embargo, estas grasas no pueden circular como tales en la sangre.**
- **Recordemos que si en un vaso echamos agua y aceite, ambas sustancias no se juntan sino que permanecen separadas (“se rechazan”).**
- **Lo mismo ocurriría si en la sangre (que es básicamente agua) pusiésemos unas gotas de grasa. Por ello, las grasas circulan en nuestra sangre “protegidas” por una cubierta de proteínas que les sirve de escudo y permite que esta “grasa” llegue a todos los tejidos para realizar las funciones a las que antes nos hemos referido.**
- **El conjunto de la proteína y la grasa que transporta se denomina lipoproteína.**

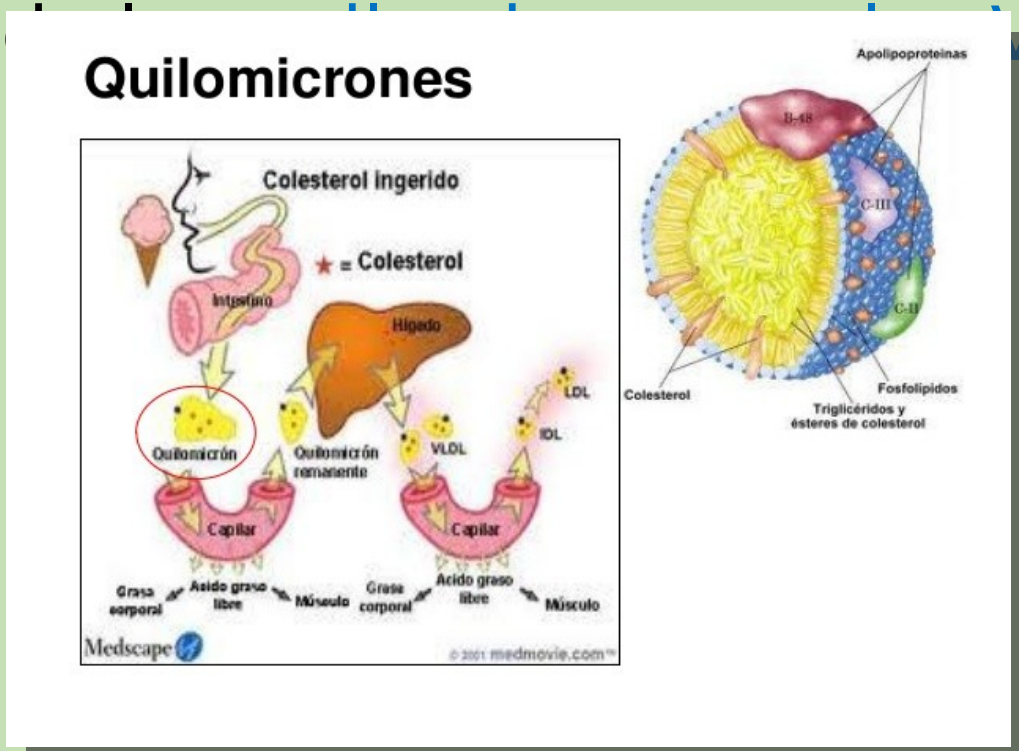
- **Existen diferentes lipoproteínas, siendo las más conocidas la LDL y la HDL, pero no las únicas.**
- **La importancia de estas dos lipoproteínas radica en su asociación con las cifras de colesterol en sangre y su estrecha relación con la aparición de la enfermedad cardiovascular.**
- **El colesterol que llevan las LDL se distribuye desde el hígado y llega hasta todos los tejidos y también se deposita en la pared arterial; se asocia a un mayor riesgo de padecer aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, por lo que se conoce popularmente como colesterol "malo".**

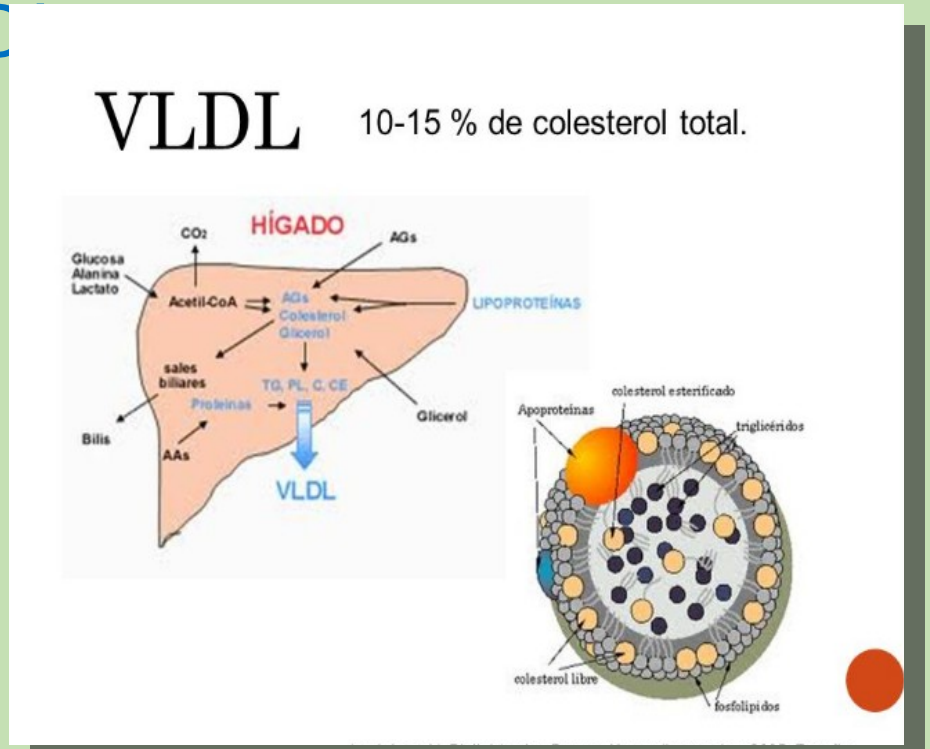


- **Mientras que las HDL transportan** el colesterol sobrante desde la pared arterial y desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado para eliminarlo o reutilizarlo; las HDL nos protegen frente a la aparición de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, por ello el colesterol que transpor**esterol “bueno**



- Aunque desde un punto de vista científico, el colesterol “malo” es imprescindible para la vida, como el agua o el oxígeno; sólo es “malo” si está en cantidades excesivas en nuestro organismo.
- Otras lipoproteínas transportan triglicéridos; es el caso





- Su función es transportar los triglicéridos hacia los tejidos muscular y adiposo donde se van a consumir o almacenar hasta su utilización.
- Las grasas, una vez utilizadas, se eliminan del organismo o se reutilizan, y lo hacen principalmente a través del hígado.
- Si una persona tiene, por ejemplo, una incapacidad de eliminar el colesterol, al hacerle un análisis de sangre veremos que sus cifras de colesterol son muy elevadas. Lo mismo si, por ejemplo, su intestino absorbe gran cantidad de colesterol.
- En otras ocasiones lo que está elevado en sangre son los triglicéridos.
- Y una tercera situación es cuando las cifras de colesterol son bajas. Por último, podemos encontrarnos con una combinación de estas situaciones.

- A todas estas alteraciones las conocemos globalmente como **dislipemias,** que se traducirán por una alteración en las concentraciones o niveles de grasas en la sangre.
- Cuando las cifras de colesterol en sangre son altas hablamos de **hipercolesterolemia.**
- Cuando las cifras de triglicéridos son altas hablamos de **hipertrigliceridemia.**
- Y cuando hay una combinación de ambas hablamos de **dislipemia mixta.**
- También consideraremos una cifra baja del colesterol de las HDL o **hipoalfalipoproteinemia.**

LA HIPERCOLESTEROLEMIA

- Es el aumento del nivel de colesterol en sangre por encima de los valores considerados normales.
- Cuando hablamos de hipercolesteroleromia nos referimos, por defecto, al colesterol que va dentro de las LDL o colesterol “malo”.
- Los valores normales de colesterol (colesterol total) los establecemos por debajo de 200 mg/dL (= 52mmol/L).
- Los valores normales de colesterol de las LDL van a definirse según el riesgo cardiovascular de aquel individuo.
- No existe una cifra de colesterol LDL en sangre por debajo de la cual el individuo esté totalmente protegido de padecer una enfermedad cardiovascular.
- En un individuo en el que existan otros factores de riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular (por ejemplo, diabetes, hipertensión, o tabaquismo), unas cifras menores de colesterol LDL pueden ser más dañinas que en otro individuo sin esos mismos factores de riesgo.
- En general, pues, cuanto mayor es el riesgo de un individuo, más baja debería ser la cifra de colesterol LDL.
- En términos epidemiológicos y de disminución del riesgo cardiovascular sería ideal que

LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

- Es el aumento del nivel de triglicéridos en sangre por encima de los valores considerados normales.
- Al igual que para el colesterol, no hay una cifra frontera de normalidad.
- Pero en base al riesgo cardiovascular asociado establecemos como valores normales el tener unos triglicéridos por debajo de 150 mg/dL (= 17mmol/L); y desde un punto de vista del riesgo de padecer una pancreatitis, los valores de triglicéridos deberían no superar nunca los 400 mg/dL (= 4,5 mmol/L).

LA HIPOALFALIPOPROTEINEMIA

- Es la disminución del colesterol de las HDL en sangre.
- Los estudios indican que los valores de normalidad del colesterol de las HDL son cifras por encima de 40 mg/dL (= 10 mmol/L).

- **¿Cómo se produce?**
- Las causas por las que se producen anomalías en las concentraciones de estas grasas se dividen en dos grandes grupos: por una parte, las llamadas causas primarias, que incluyen las alteraciones en determinados genes que controlan las vías de absorción, fabricación y eliminación de las grasas; y, por otra, las que llamamos causas secundarias porque son dislipemias secundarias a la presencia de ciertas enfermedades, al consumo de fármacos o a los malos hábitos de vida como el tabaquismo, el alcoholismo, el sedentarismo o la obesidad.
- En algunos individuos pueden estar presentes las dos tipos de alteraciones.

DISLIPIDEMIAS SECUNDARIAS

ALCOHOL

FARMACOS

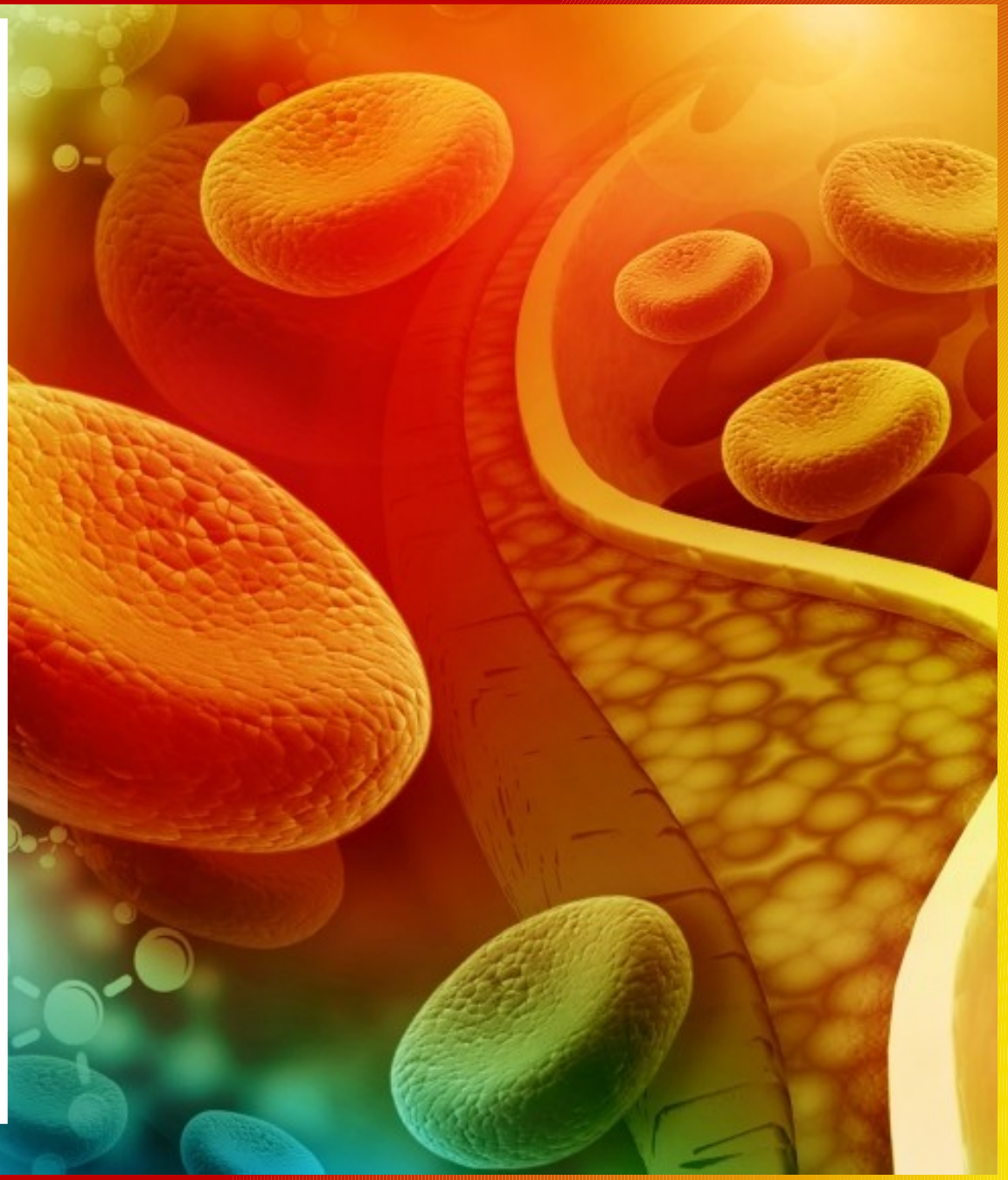
SEDENTARISMO

TABAQUISMO

OBESIDAD

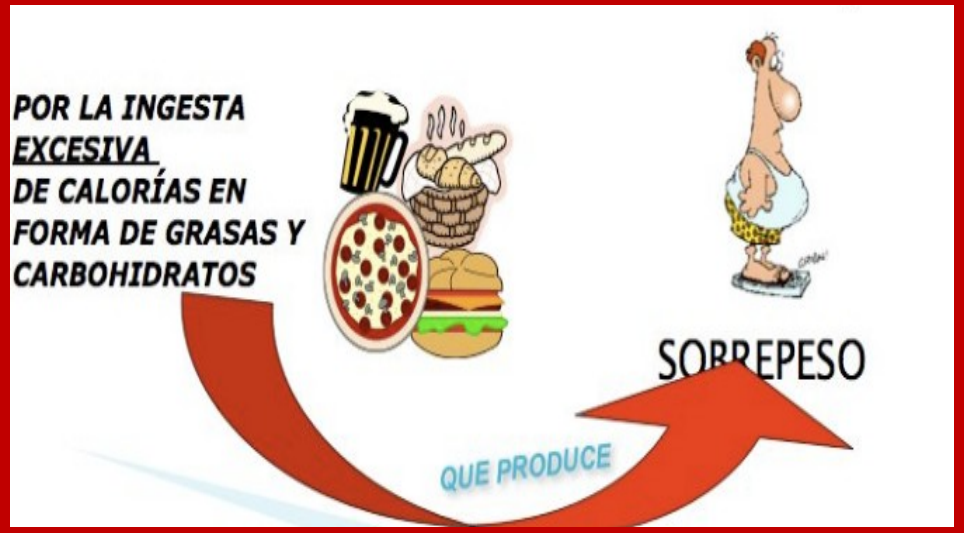
¿En qué situaciones o enfermedades está aumentado el colesterol de las LDL?

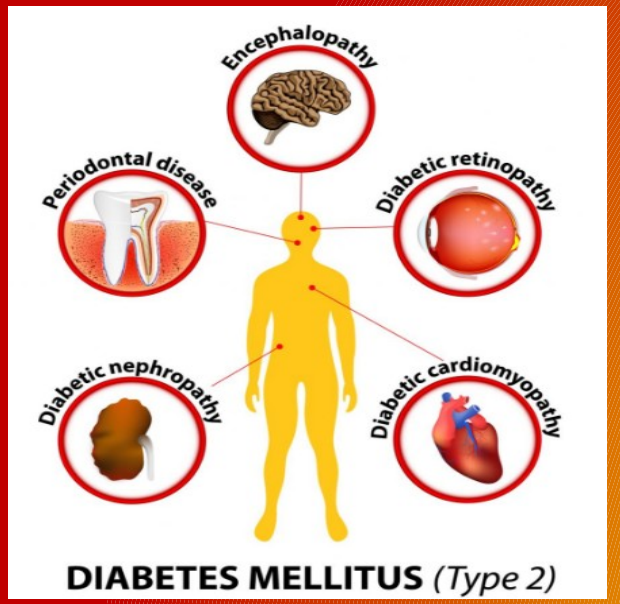
- La enfermedad genética que con más frecuencia produce aumento del colesterol es la hipercolesterolemia familiar, que se debe a una mutación en el gen que codifica el receptor hepático de la LDL, por lo que las LDL no se pueden eliminar de la circulación sanguínea.
- Otra entidad genética que también impide que las LDL se eliminen de la sangre es el déficit familiar de apolipoproteína B100.
- Dentro de las causas secundarias o no genéticas, el colesterol de la sangre puede estar elevado por el consumo de una dieta rica en grasas de origen animal, por el consumo de algunos fármacos (por ejemplo, ciertos diuréticos) y por la presencia de una enfermedad del tiroides (hipotiroidismo), del riñón (síndrome nafrótico) o del hígado (colestasis).

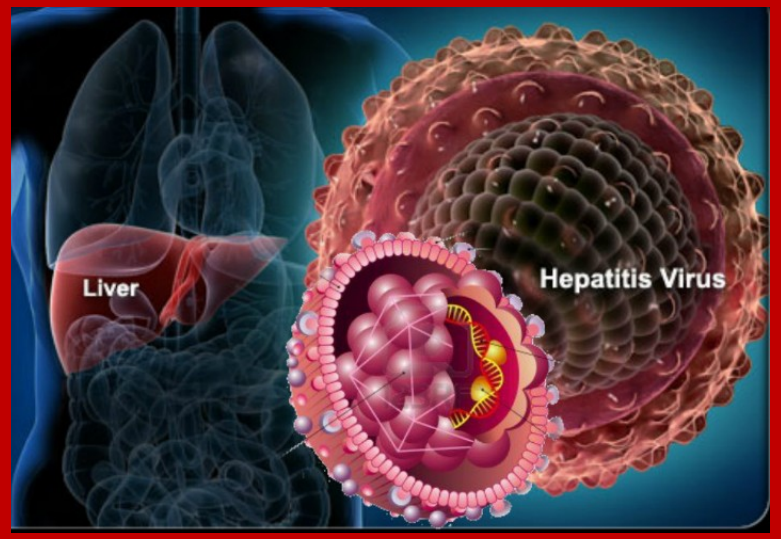


¿En qué situaciones o enfermedades están aumentados los triglicéridos?

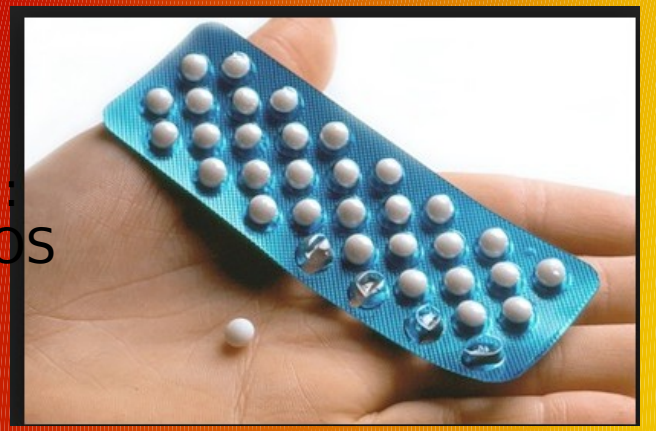
- Factores de nuestro estilo de vida como el consumo de alcohol y de dietas ricas en productos de bollería pueden producir aumento de los triglicéridos en sangre.
- Determinadas enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, la insuficiencia renal crónica y la hepatitis también son causa secundaria de aumento de triglicéridos.
- Lo mismo que algunos fármacos como los estrógenos, los beta-bloqueantes, las resinas y el ácido retinoico.
- Las embarazadas pueden también tener cifras elevadas de triglicéridos en sangre.
- Las causas genéticas que hacen aumentar los triglicéridos son menos habituales, y entre ellas hay que citar la falta de una proteína que rompe las VLDL y que se llama **lipoproteinlipasa,** o la **hiperlipemia** familiar combinada.







FARMACOS :
ESTROGENOS



¿En qué situaciones o enfermedades están aumentados el colesterol y los triglicéridos?

- Entre las causas primarias o genéticas están la hiperlipemia familiar combinada (donde también pueden aparecer aumentos de colesterol sin aumento de triglicéridos y aumentos de triglicéridos sin aumento de colesterol) y la hiperlipemia tipo III (donde hay siempre aumento de colesterol y de triglicéridos).
- Entre las causas secundarias hay que citar cualquier combinación de las que producen aumento del colesterol y de las que producen aumento de los triglicéridos.

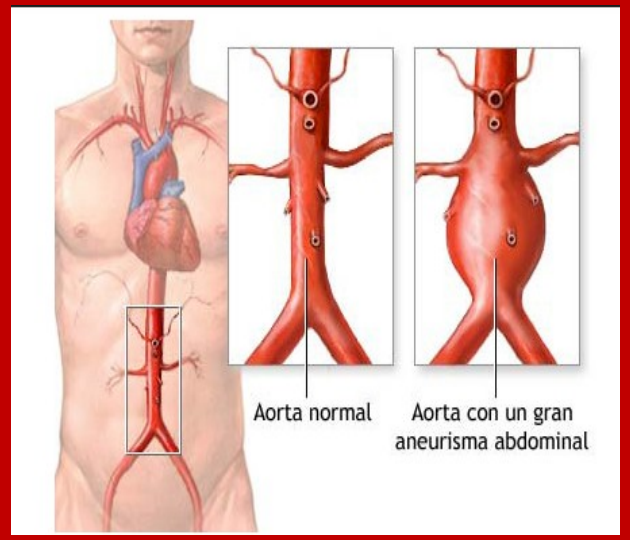
¿En qué situaciones o enfermedades está disminuido el colesterol de las HDL?

- Hay causas genéticas debidas a mutaciones en determinados genes que codifican proteínas decisivas en la síntesis y la eliminación de las HDL, por ejemplo, la hipoalfalipoproteinemia familiar (frecuente) o la enfermedad de Tangier (rara).
- Las causas secundarias que hacen disminuir el colesterol de las HDL son la dieta rica en productos de bollería y azúcares refinados, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y el tabaquismo.

Síntomas

- El colesterol (tanto el colesterol “bueno” como el “malo”) no da síntomas por sí mismo.
- Un individuo puede tener unas cifras altas de colesterol de las LDL y seguro que esas cifras no le causan ningún síntoma, ni siquiera un simple dolor de cabeza.
- Sin embargo, esas cifras elevadas van a ir dañando poco a poco la pared de sus arterias (de las arterias que llevan la sangre al corazón, de las arterias que llevan la sangre a las piernas, de las arterias del cuello que llevan la sangre al cerebro, de la arteria aorta, de las arterias que llevan la sangre al riñón y de otras arterias) hasta finalmente provocarle una obstrucción al paso de la sangre por esos órganos, o también un debilitamiento severo de la pared de la arteria (aneurisma).
- Según la localización de las arterias que se obstruyan, el paciente puede presentar una enfermedad cardíaca (angina de pecho, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca), trombosis cerebral, insuficiencia renal crónica, enfermedad arterial de las extremidades inferiores (claudicación intermitente, gangrena), o aneurisma abdominal.
- El colesterol también se deposita en otros tejidos, como la piel, los párpados y los tendones, y los llamamos xantomas; o en la córnea, y constituye el llamado arco corneal. En estos casos el acúmulo de colesterol sólo produce problemas estéticos.
- El colesterol de las HDL, cuando es bajo, tampoco da síntomas pero no va a ser suficiente para eliminar el colesterol de la circulación sanguínea y así va a contribuir a esos fenómenos cardiovasculares antes referidos.
- Los triglicéridos moderadamente altos tampoco dan síntomas, pero ayudan a acelerar la aparición de los problemas cardiovasculares.
- Sin embargo, hay que considerar las cifras altas o muy altas de triglicéridos, ya que son causa de una pancreatitis aguda, es decir una inflamación aguda del páncreas que puede ser mortal. En este caso los síntomas son el dolor abdominal intenso que se desarrolla en unas pocas horas.

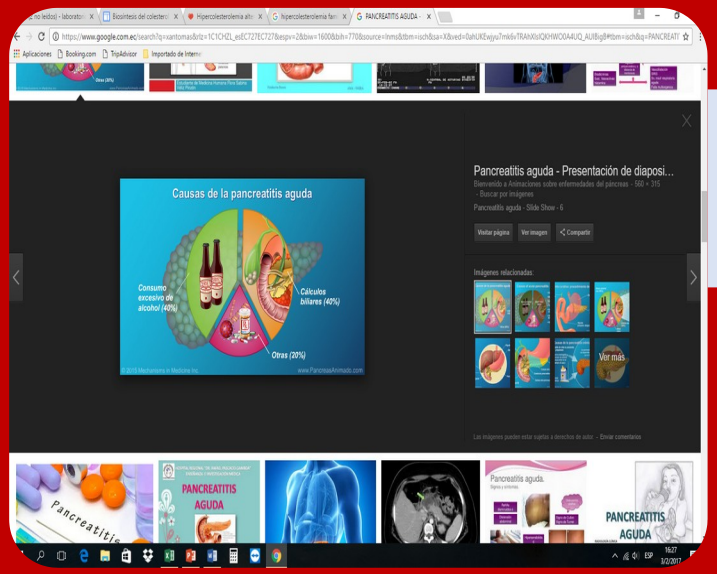
ANEURISMA ABDOMINAL

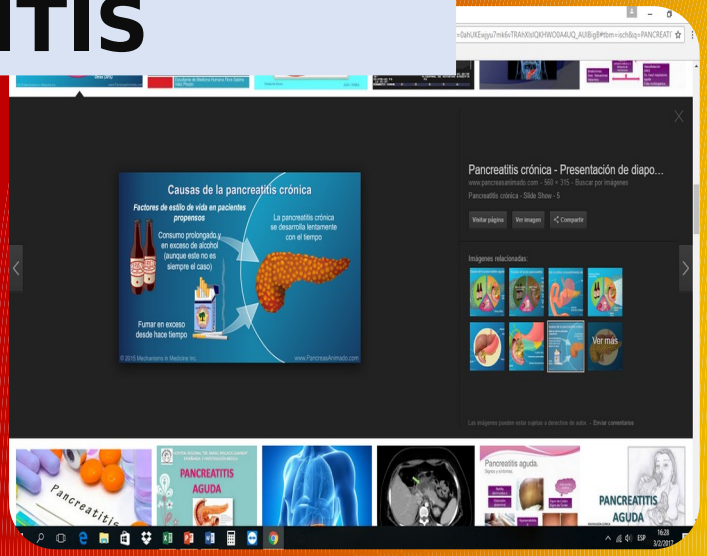


XANTOMA

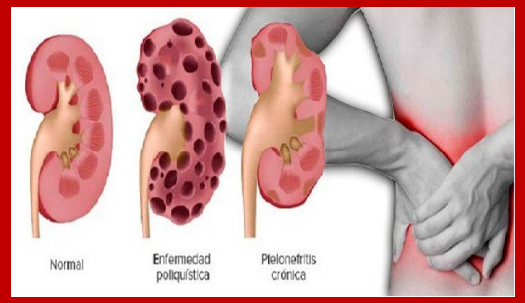
ARCO CORNEAL

PANCREATITIS




Causas de la pancreatitis crónica
Factores de estilo de vida en pacientes propensos
Consumo prolongado y en exceso de alcohol (aunque este no es siempre el caso)
Fumar en exceso desde hace tiempo
La pancreatitis crónica se desarrolla lentamente con el tiempo
Pancreatitis crónica - Presentación de diapo...
PANCREATITIS AGUDA

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA



Diagnóstico

- El diagnóstico de una hipercolesterolemia, de una hipertrigliceridemia o de una hipoalfalipoproteinemia sólo puede hacerse con un análisis de sangre.
- La presencia de una enfermedad cardiovascular o de xantomas en un individuo nos harán sospecharla pero raramente diagnosticarla y, mucho menos, conocer las cifras exactas de colesterol y triglicéridos.
- El análisis básico consiste en la determinación en ayunas de las cifras de colesterol total, colesterol de las HDL y triglicéridos. Si los triglicéridos están por debajo de 400 mg/dL, se podrá calcular el colesterol de las LDL a través de una sencilla fórmula matemática. En caso de triglicéridos elevados, se deberá investigar la presencia de quilomicrones en la sangre.
- Así podremos saber si el individuo al que atendemos tiene una alteración de las grasas de la sangre y de qué tipo es dicha alteración.
- El médico le habrá realizado una exploración física en busca de xantomas, arco corneal y de soplos vasculares. Le hará un interrogatorio acerca de los antecedentes en la familia de obesidad, dislipemia, diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares ya presentes o presencia de xantomas; y un interrogatorio personal sobre los mismos puntos, incluyendo también aspectos como la menopausia (en las mujeres), el tabaquismo, la ingesta de alcohol, la dieta y la realización de ejercicio, y la presencia ya de alguna enfermedad cardiovascular.
- Desde un punto de vista académico, se deberían repetir los análisis para confirmar las anomalías encontradas y aprovechar para hacer alguna otra determinación como la función del tiroides y del riñón y el hígado si no se disponía de ellas.

Tratamiento

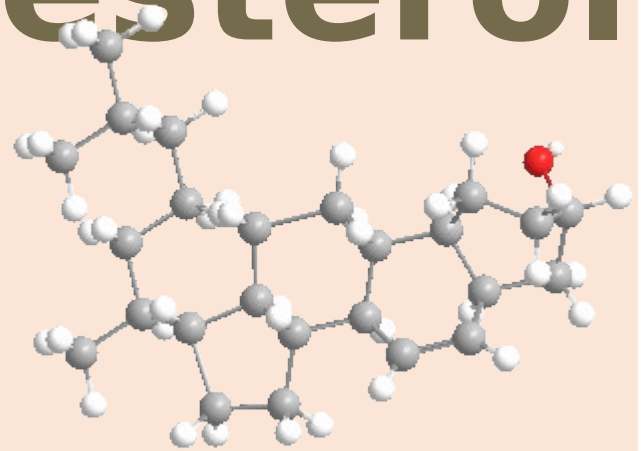
- El objetivo principal es evitar la aparición de una enfermedad cardiovascular y sus complicaciones.
- En algunos casos el objetivo es también la prevención de la pancreatitis.
- Para ello debemos conseguir alcanzar unos valores de grasas en sangre y que estas cifras se mantengan de manera estable y sostenida.
- Pero las cifras a las cuales hay que llegar no deben basarse solamente en el valor aislado de colesterol o de triglicéridos, sino también en la presencia de otros factores de riesgo, enfermedades acompañantes como la diabetes, el padecimiento de enfermedades cardiovasculares o renales, etc.
- La corrección de cualquier trastorno del colesterol y de los triglicéridos (independientemente de los valores numéricos) pasa por los cambios en el patrón de alimentación y de actividad física y la suspensión del tabaquismo, a lo que se podrán añadir fármacos y otras medidas que el médico considere oportunas.
- Actualmente existen diversos fármacos efectivos y bien tolerados.
- La elección del fármaco debe tener en cuenta las características del individuo.
- Los principales fármacos usados para tratar las alteraciones del colesterol y de los triglicéridos son las estatinas, el ezetimibe, las resinas, el ácido nicotínico, los fibratos y los ácidos grasos omega 3.
- Muchos pacientes requieren utilizar varios de estos medicamentos para obtener un control adecuado de las grasas.

Medidas preventivas

Conclusiones:

- Las grasas son una parte muy importante de nuestra vida y nuestro organismo las incorpora de los alimentos o las fabrica a través del hígado.
- El problema nace cuando en nuestra sangre tenemos más cantidad de estas grasas de las que necesitamos y se depositan en las arterias y las obstruyen.
- Las cifras altas de grasas sólo lo podemos detectar con un análisis de sangre.
- Y en estos casos debemos poner en marcha los mecanismos para disminuirlas y así disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y de pancreatitis.

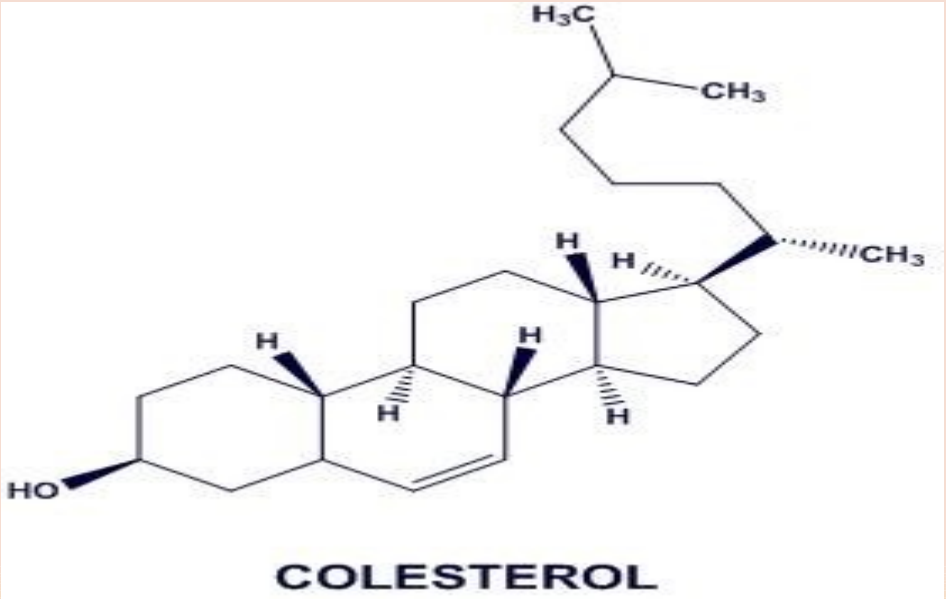
Biosíntesis del colesterol



BIOSÍNTESIS DEL COLESTEROL

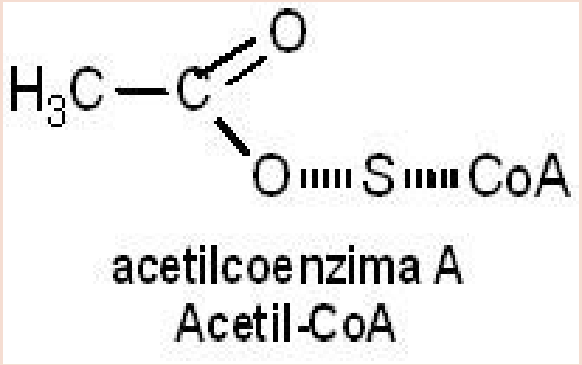
El Colesterol es la molécula pequeña de la biología que ha recibido más condecoraciones.

Entre los científicos que han dedicado lo principal de sus carreras al Colesterol, trece han sido galardonados con el Premio Nobel. Aunque había sido aislado en 1874 de los cálculos biliares, el Colesterol ha ejercido una fascinación hipnótica sobre los científicos de las más diversas áreas de la ciencia y de la medicina. El Colesterol es una molécula con el rostro de Jano. La auténtica propiedad que lo hace útil en las membranas celulares, a saber, su absoluta insolubilidad en agua, es la que lo hace también letal.



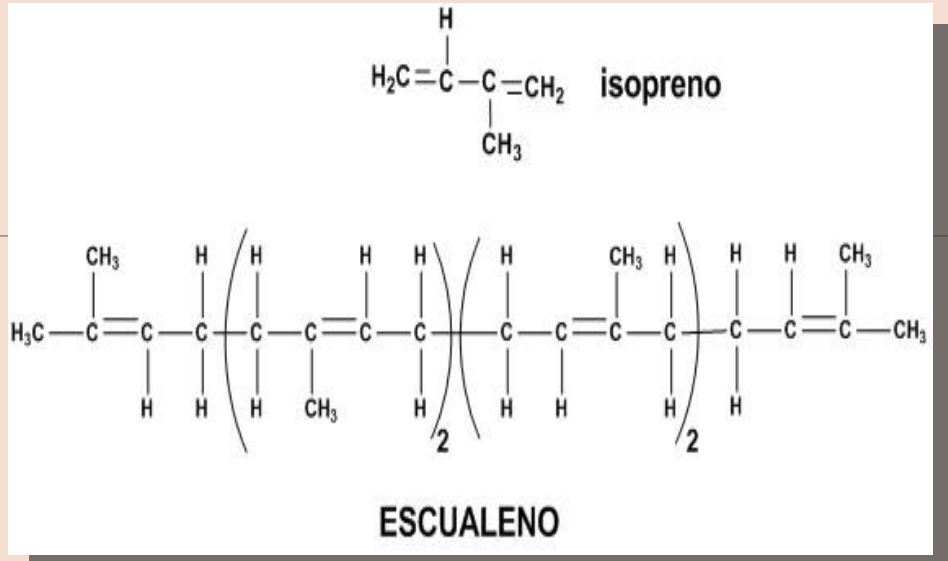
COLESTEROL

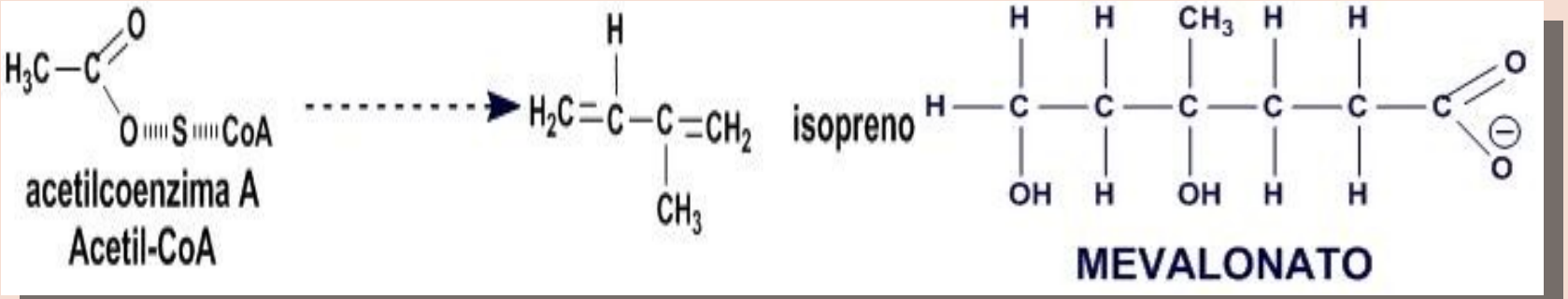
- El **colesterol** es un esteroide que modula la fluidez de la membrana de las células eucariotas.
- Asimismo, es el precursor de otras moléculas biológicas importantes, tales como **progesterona, testosterona, estradiol y cortisol.**
- Los primeros trabajos para dilucidar la síntesis del colesterol proceden de los experimentos llevados a cabo por **Konrad Bloch** en la década de 1940.
- En estos experimentos se sintetizó acetato donde los átomos de carbono eran C^{14} (isótopo radiactivo del carbono) Este acetato se administró como alimento a ratas.
- El colesterol que sintetizaron estos animales era radiactivo, esto es, contenía los isótopos del carbono.
- De hecho, **los veintisiete átomos de carbono del colesterol proceden del acetil-CoA.**



acetilcoenzima A
Acetil-CoA

- **El segundo hallazgo importante en la síntesis del colesterol fue aportado por el descubrimiento de que el escualeno, un hidrocarburo C30, es un intermediario en la síntesis del colesterol.**
- **El escualeno es un polímero del isopreno.**
- **El problema era entonces saber cómo se forma el isopreno a partir del acetato.**
- **La solución a este problema surgió de estudios sobre mutantes bacterianos.**
- **Se halló que el mevalonato podía sustituir al acetato en cepas mutantes que requerían acetato.**
- **Naturalmente, el mevalonato fue la piedra angular en el desciframiento de la síntesis completa del Colesterol en los eucariotas.**


isopreno
ESCUALENO


acetilcoenzima A
Acetil-CoA
isopreno
MEVALONATO

- La síntesis del Colesterol a partir del acetato puede esquematizarse (entre paréntesis se indica el número de átomos de carbono de cada molécula:

1) Acetil~CoA (C2) → Mevalonato (C6) (~ quiere significar enlace de alta energía)
2) Mevalonato (C6) → Isopentilpirofosfato (C5)
3) Isopentilpirofosfato (C5) → Escualeno ((C30)
4) Escualeno (C30) → Colesterol (C27)

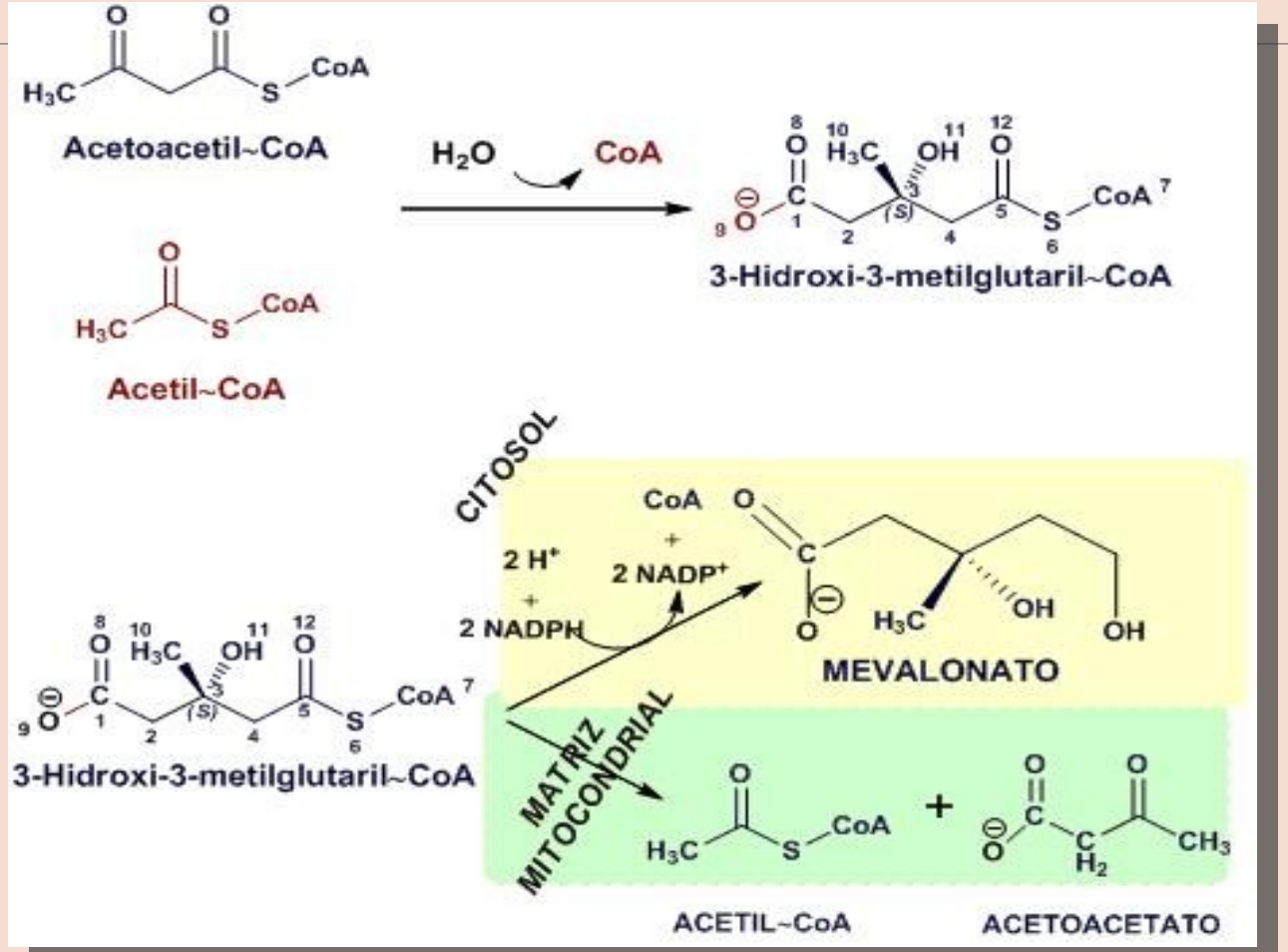
1.- Acetil~CoA → Mevalonato:

- **La reducción del 3-hidroxi-3-metilglutaril~CoA hasta mevalonato es la etapa limitante en la síntesis de Colesterol.**
- **La enzima reductasa del 3-hidroxi-3-metilglutaril~CoA, abreviadamente HMG-CoA-reductasa, es una importante diana farmacológica para un trascendental grupo de medicamentos hipocolesterolemiantes.**
- **Resumiendo:**

3-hidroxi-3-metilglutaril~CoA + 2 NADPH + 2 H^+ → mevalonato + 2 $NADP^+$ + CoA

La enzima HMG-CoA-reductasa es una proteína integral del retículo endoplasmático.

Acetil~CoA → Mevalonato:

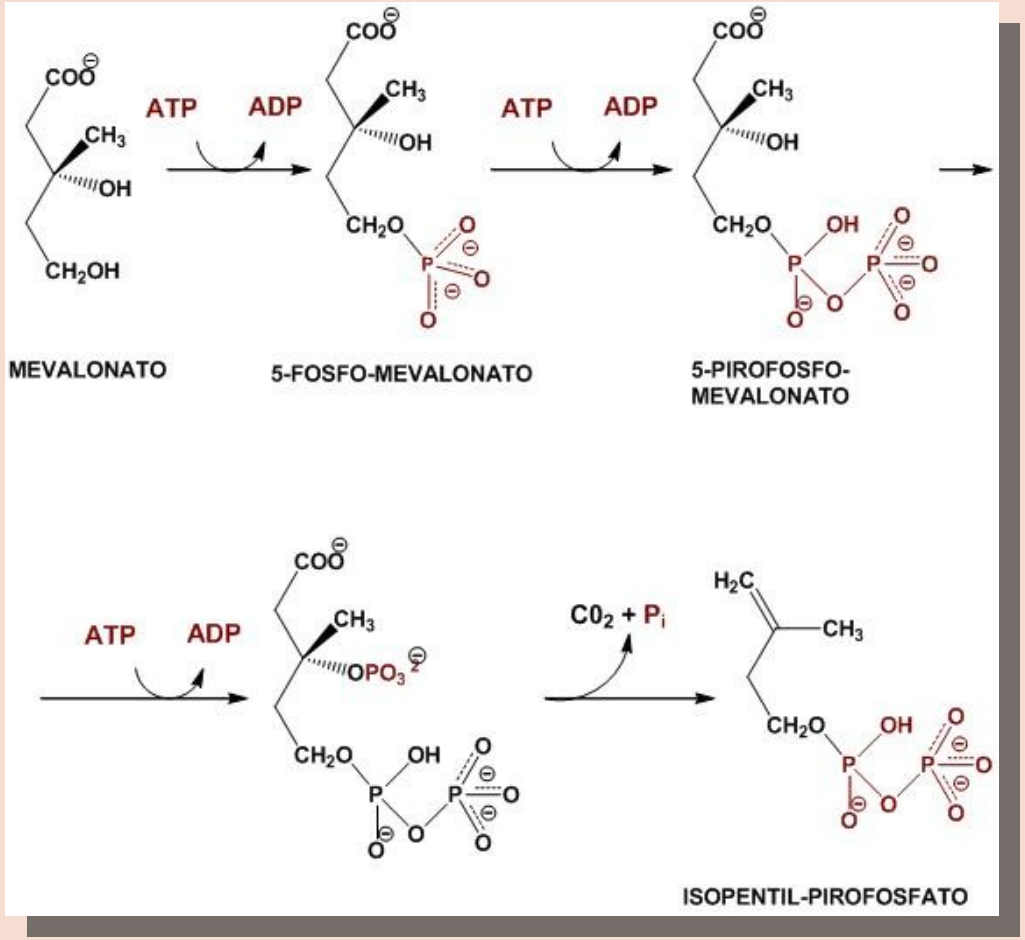


2.- Mevalonato → Isopentilpirofosfato:

Mevalonato se convierte en 3-isopentilpirofosfato en tres reacciones consecutivas que precisan energía metabólica, proveniente de la hidrólisis del ATP.

La descarboxilación conduce a isopentilpirofosfato, una unidad de isopreno activada que es un precursor clave en la síntesis de muchas moléculas importantes.

Mevalonato → Isopentilpirofosfato



3.- Isopentilpirofosfato → Escualeno:

a. **Resumiendo: Isopentilpirofosfato (C5) → dimetilalilpirofosfato (C5) (isomerización)**

---

b. **Dimetilalilpirofosfato (C5) + isopentilpirofosfato (C5) → Geranilpirofosfato (C10) (condensación).**

c. **Geranilpirofosfato (C10) → Ión carbonio del geranilpirofosfato (C10).**

d. **Ión carbonio del geranilpirofosfato (C10) + isopentilpirofosfato (C5) → farnesilpirofosfato (C15).**

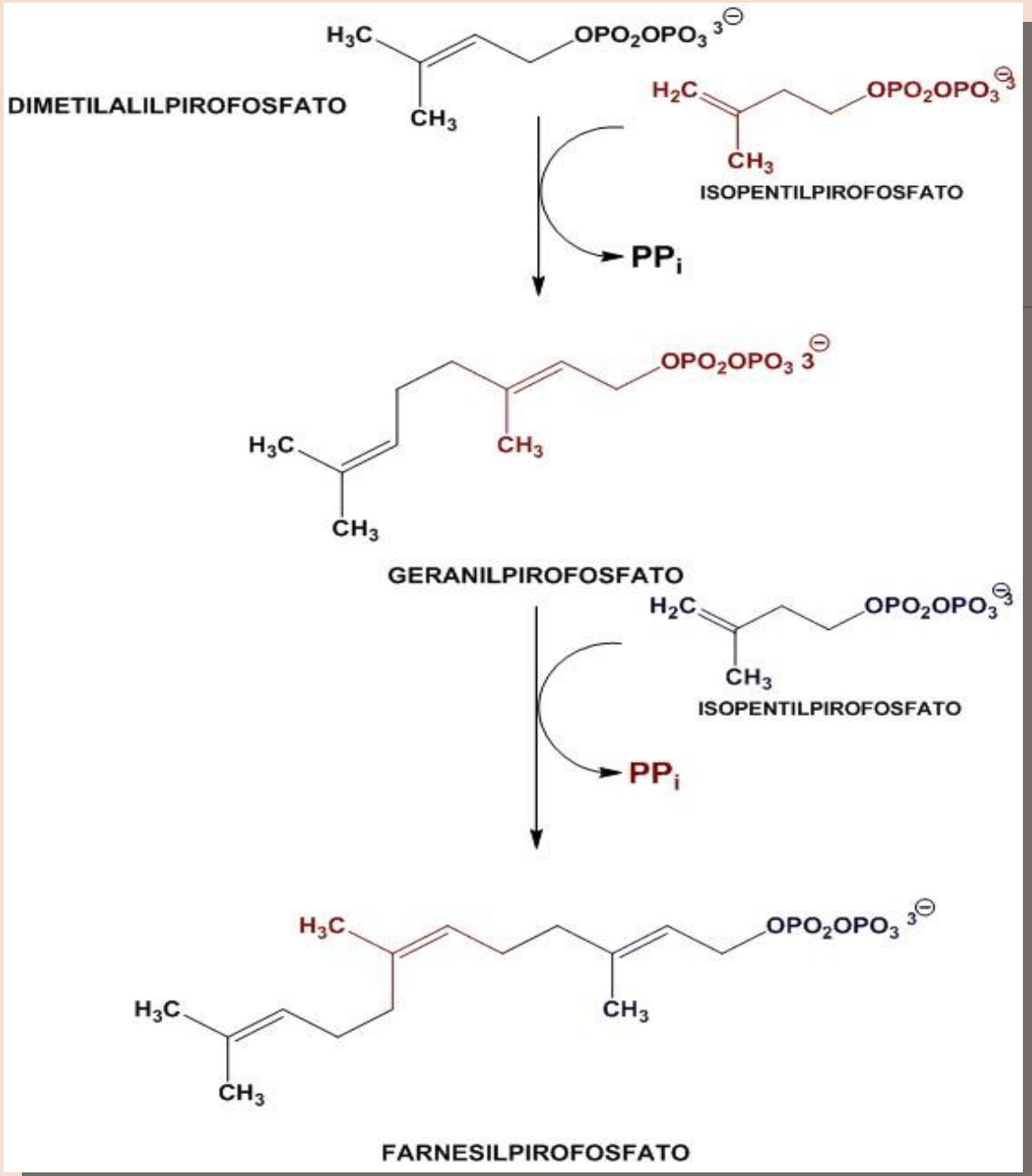
e. **2 (farnesilpirofosfato) (C15) → escualeno (C30) (condensación)**

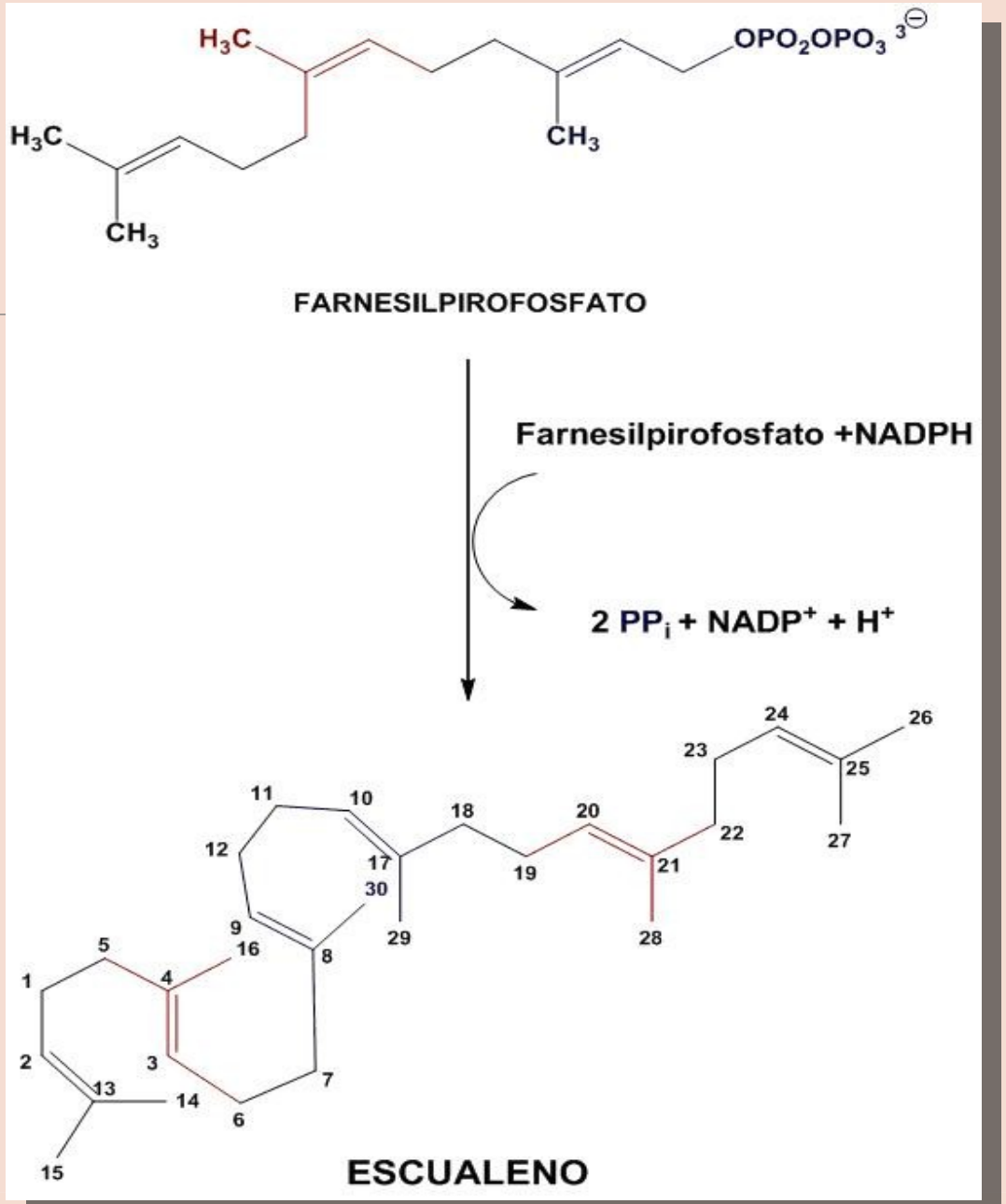
Esta última reacción de condensación de dos moléculas (cola con cola) de farnesilpirofosfato tiene lugar en el retículo endoplasmático, catalizada por la enzima "escualeno-sintetasa".

La estequiometría del proceso es, pues, la siguiente:

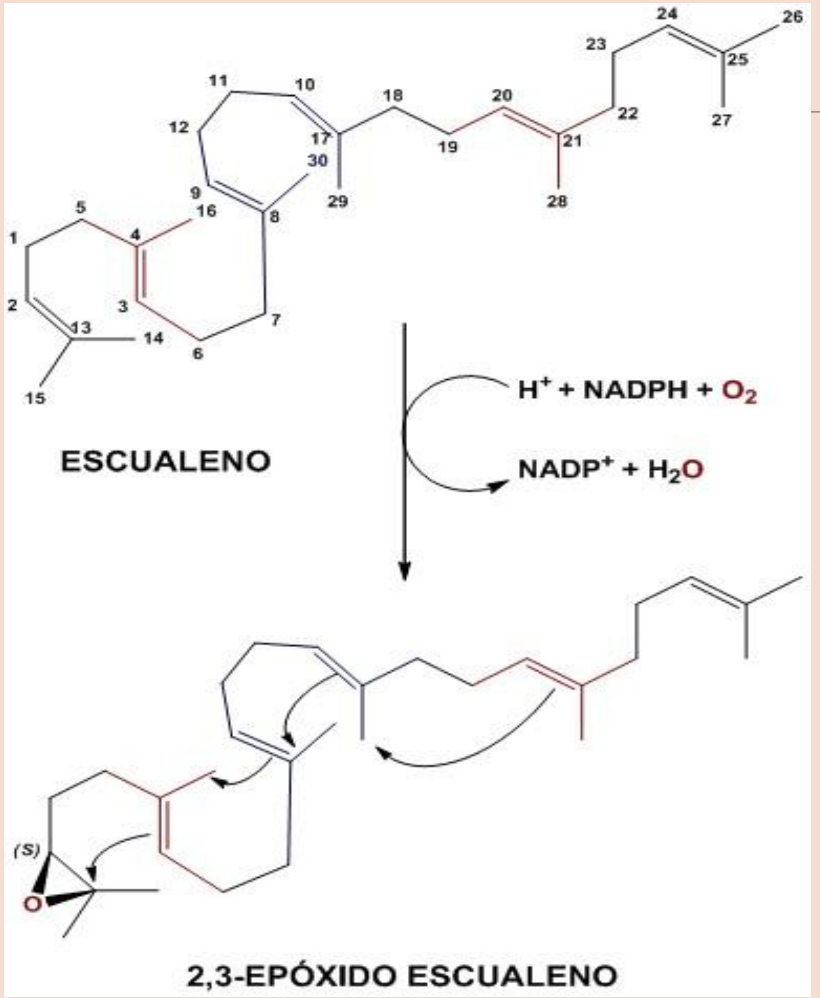
2 (dimetilalilpirofosfato) + 4 (isopentilpirofosfato) + NADPH →

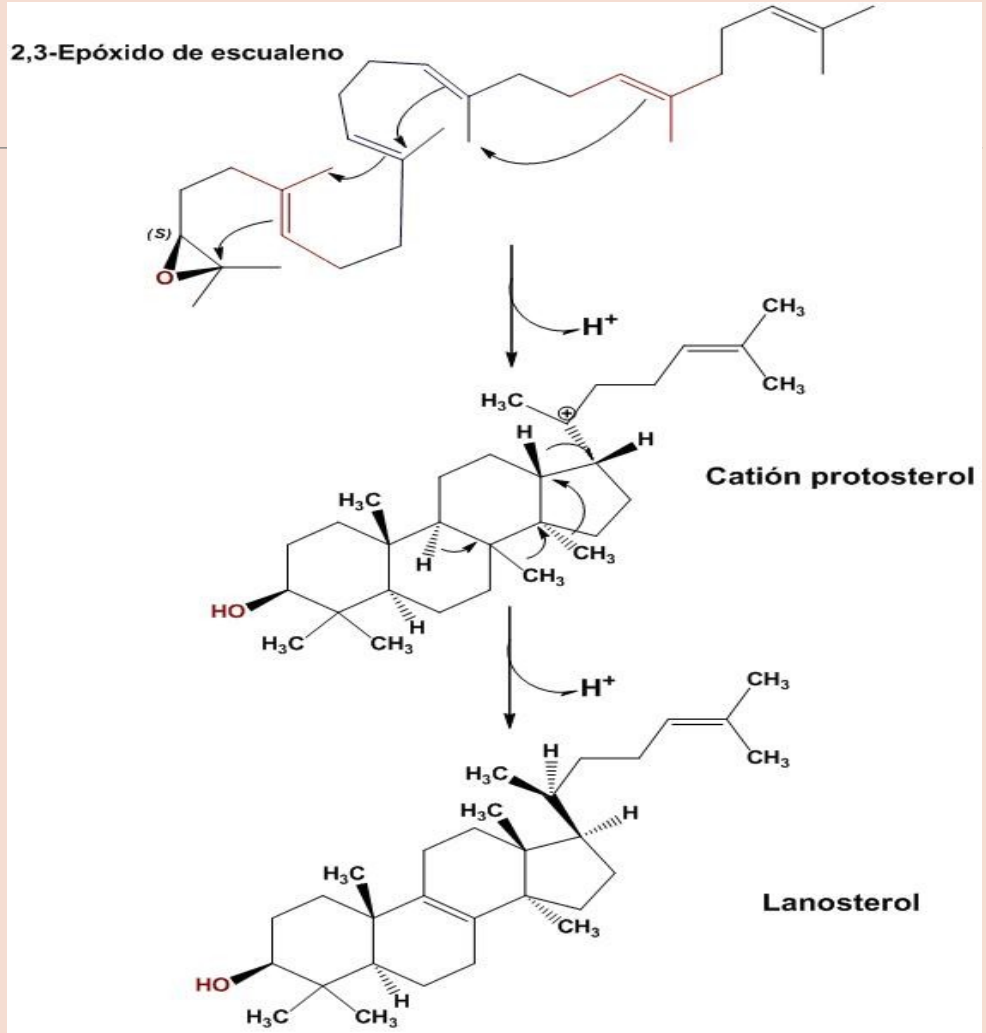
→ 2 (farnesilpirofosfato) + NADPH + 2 PP_i → escualeno + $NADP^+$ + H^+


DIMETILALILPIROFOSFATO
ISOPENTILPIROFOSFATO
PPi
GERANILPIROFOSFATO
ISOPENTILPIROFOSFATO
PPi
FARNESILPIROFOSFATO


FARNESILPIROFOSFATO
Farnesilpirofosfato +NADPH
2 PPi + NADP+ + H+
ESCUALENO

4.- Escualeno → Colesterol:

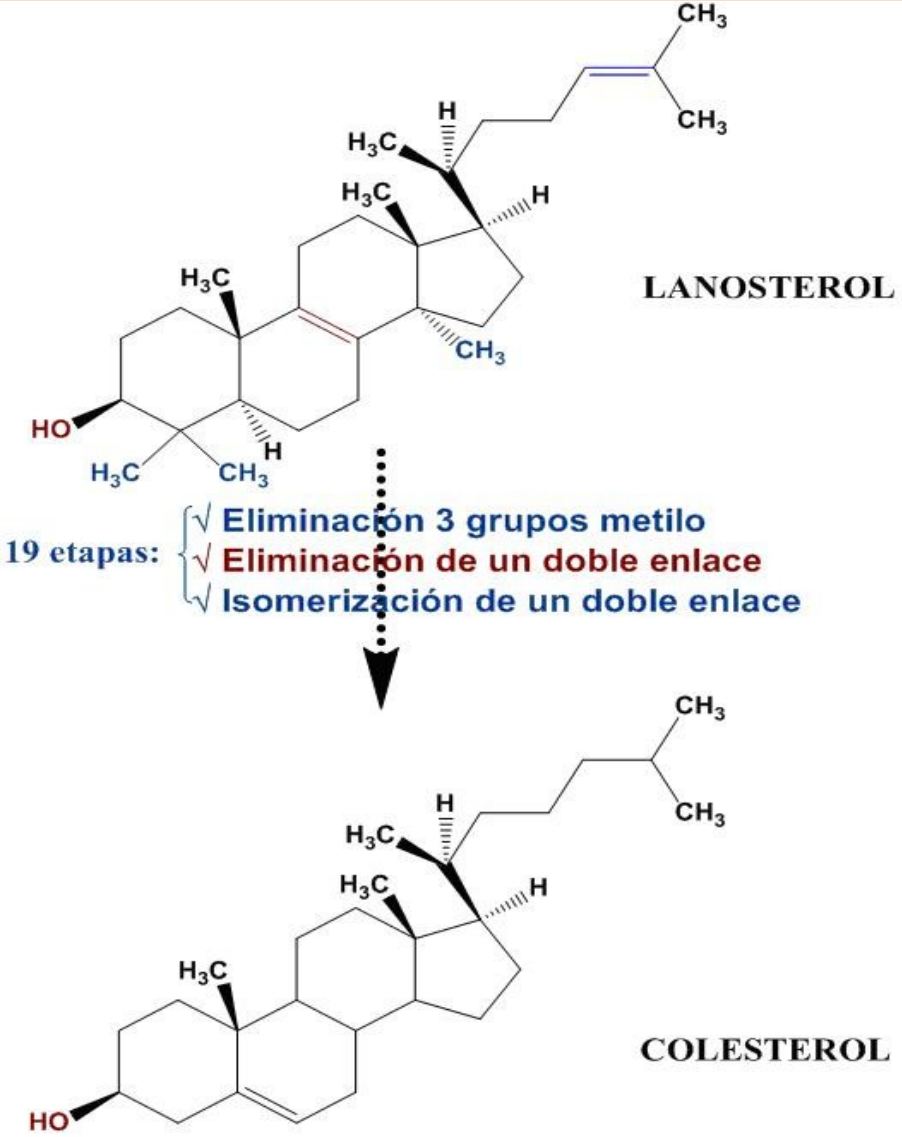




4.- Escualeno → Colesterol:

Esta última y elegante fase de la ciclación del escualeno para la biosíntesis de Colesterol comienza con la formación del epóxido del escualeno (2,3-óxidoescualeno), proceso que consume O_2 y NADPH.

A continuación, el epóxido de escualeno (escualeno activado) se cicla, generándose lanosterol (reacción catalizada por la *óxidoescualeno-ciclasa*). Esta enzima fija al epóxido del escualeno en una conformación tal que se logra la protonación del oxígeno; y el carbocation se reorganiza hasta sintetizarse lanosterol.



Finalmente, el lanosterol se convierte en Colesterol mediante un complejo proceso en el cual se eliminan tres grupos metilo, se reduce un doble enlace (los equivalentes de reducción son aportados por el NADPH) y se produce la isomerización de otro doble enlace. Así, la molécula de Colesterol tiene 27 átomos de carbono.

Regulación de la biosíntesis del colesterol.-

El colesterol proviene tanto de la dieta como de la síntesis de novo a partir del acetil~CoA, biosíntesis que tiene lugar preferentemente en el hígado; y, en menor medida, en el intestino.

El organismo de un adulto sano con una ingesta de colesterol baja, sintetiza diariamente alrededor de 800mg de colesterol.

La regulación de la síntesis de colesterol depende de la actividad de la enzima alostérica que cataliza la síntesis de mevalonato, esto es, la “3-hidroxi-5-metil-glutaril-CoA-reductasa” (de modo abreviado HMG-CoA-reductasa).

¿Cómo se controla la actividad de esta enzima?.

Fundamentalmente de cuatro maneras:

1) Regulación de la transcripción del gen que codifica la síntesis de HMG-CoA-reductasa:

La intensidad de la transcripción del gen que codifica la enzima HMG-CoA-reductasa, depende de un factor de transcripción denominado *SREBP* (*sterol regulatory element binding proteína*).

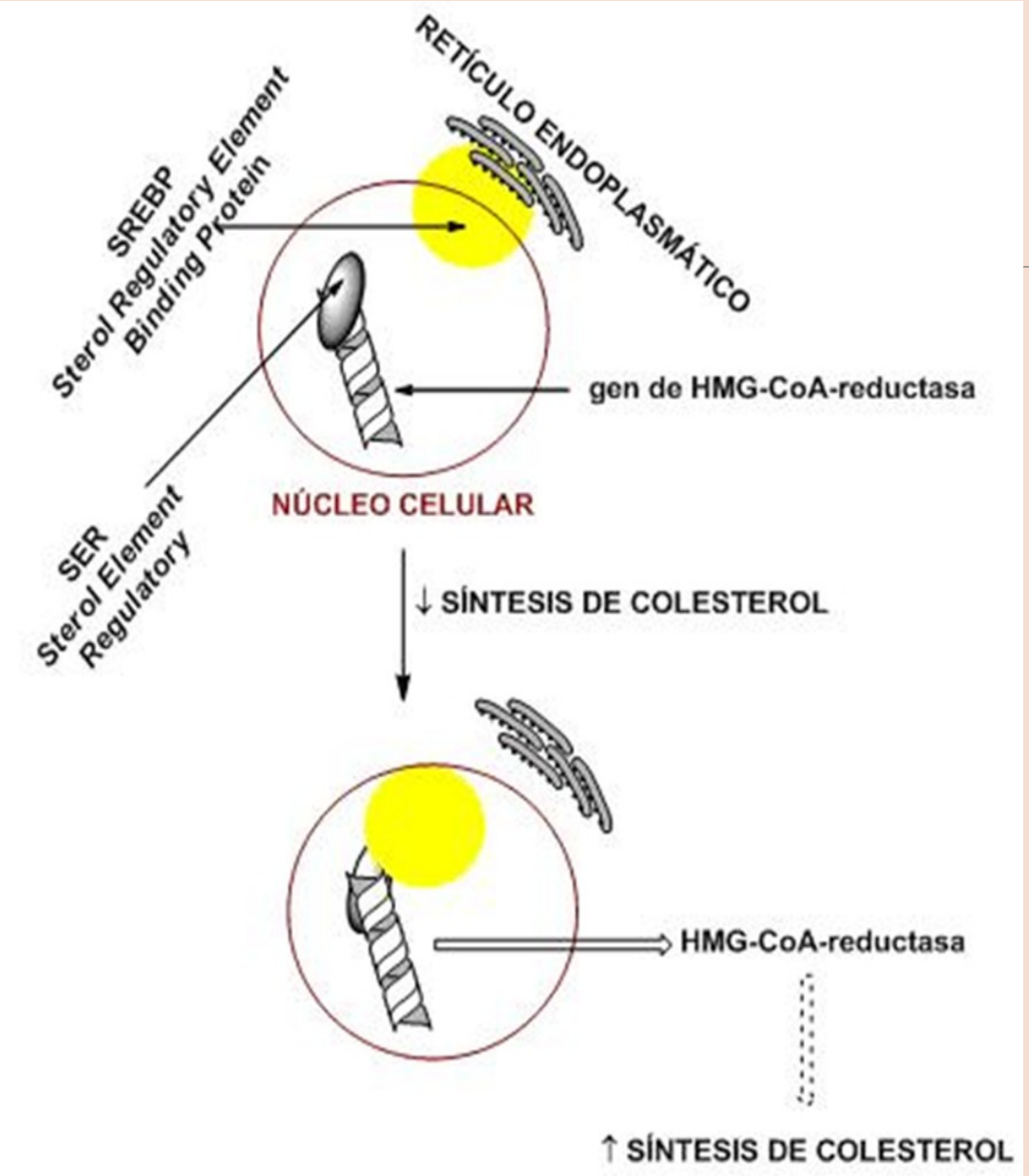
La transcripción del gen se activa cuando SREBP se une a una corta secuencia de ADN denominada *SER* (*sterol regulatory element*), situado en el extremo 5' del gen de la reductasa.

En su estado inactivo, *SREBP* se halla anclado en la membrana del retículo endoplasmático o del núcleo.

Cuando disminuye la concentración de colesterol, el dominio amino-terminal de *SREBP* se libera de su unión a la membrana mediante dos escisiones proteolíticas específicas.

El factor de transcripción migra al núcleo, se une a *SER* (*sterol regulatory element*) y, como resultado, se incrementa la transcripción del gen que codifica HMG-CoA-reductasa.

En cambio, cuando la concentración de colesterol aumenta *SREBP* no se libera y la transcripción no se activa.



2) Regulación de la traducción del ARN_M de la enzima:

Se inhibe por metabolitos no esteroles derivados del mevalonato, pero también por el colesterol de la dieta.

3) Regulación de la proteolisis del enzima:

El enzima HMG-CoA-reductasa tiene un dominio de membrana que detecta las señales que activan su degradación; y un dominio en el citosol que lleva a cabo la catálisis.

En respuesta al incremento de la concentración de esteroles, el dominio inserto en la membrana modifica su conformación, efecto que se transmite al dominio citosólico, haciéndolo más susceptible a la proteolisis.

La regulación de la proteolisis puede modificar la cantidad de enzima disponible hasta 200 veces.

4) Regulación de la actividad del enzima mediante fosforilación:

HMG-CoA-reductasa, al igual que ocurre con la acetil-CoA-carboxilasa (que cataliza la síntesis de ácidos grasos) se desconecta por una proteína-quinasa AMP-dependiente, de tal suerte que cuando la concentración de ATP es baja, la síntesis de colesterol cesa.

Los mecanismos descritos de regulación de la síntesis de colesterol se modulan por intermediación de receptores sensibles a la presencia de colesterol en sangre.